

**Der klinische Vorteil von neuartigen transjugulären
intrahepatischen portosystemischen Shunts mit
kontrollierter Expansion bei Patient*innen mit
refraktärem Aszites**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Antonia Dorothee Witt
aus Hamburg
2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Michael Praktijnjo
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.09.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I - Abteilung für
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	14
1.5	Zusammenfassung	16
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	17
2.	Veröffentlichung	20
	Letter to the Editor	20
	References	21
3.	Danksagung	22

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (Acute-on-chronic liver failure)
CT	Computertomographie
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NEPTUN	Non-invasive Evaluation Program for TIPS and follow Up Network
PSPG	Porto-systemischer Druckgradient
PTFE	Polytetrafluoroethylene
RA	refraktärer Aszites
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
VB	Ösophagusvarizenblutung
VCX	VIATORR® controlled expansion
VTS	VIATORR® TIPS

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Die Leberzirrhose

Der natürliche Verlauf der Leberzirrhose ist gekennzeichnet durch eine asymptomatische kompensierte Phase, gefolgt von einer dekompenzierten Phase, die sich durch die Entwicklung klinischer Symptome als Folge einer portalen Hypertension darstellt. Zu den häufigsten Symptomen zählen dabei refraktärer Aszites (RA), Ösophagusvarizen, Ösophagusvarizenblutungen (VB), die hepatische Enzephalopathie (HE) und Ikterus (Angeli et al., 2018; Praktiknjo et al., 2018; Trebicka et al. 2019).

1.1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Die Dekompensation der Leberzirrhose ist ein Wendepunkt im Krankheitsverlauf der Patient*innen. Während das mittlere Überleben bei der kompensierten Leberzirrhose bei zwölf Jahren liegt, sinkt es bei der dekompenzierten Leberzirrhose auf zwei Jahre. Der Grund hierfür sind auftretende Komplikationen wie Aszites, Hyponatriämie, gastrointestinale Blutungen, HE, bakterielle Infektionen wie spontan bakterielle Peritonitis (SBP), akutes Nierenversagen, hepatorenales Syndrom (HRS), akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF), relatives Nebennierenversagen, zirrhotische Kardiomyopathie, hepatopulmonales Syndrom und portopulmonale Hypertonie (Angeli et al., 2018).

1.1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

Ein Ansatz zur Behandlung der portalen Hypertonie und deren Folgen ist die Anlage eines TIPS, der eine Verbindung zwischen Lebervene und Pfortader herstellt und den portosystemischen Druckgradienten (PSPG) senkt (Faggioli et al., 2017; Gerbes et al., o. J.; Pieper et al., 2015; Rössle, 2013; , Silva-Junior et al., 2017; Srinivasa et al., 2018; Trebicka et al., 2019).

Die Verwendung von mit Polytetrafluoroethylene (PTFE) beschichteten Stents, die seit dem Jahr 2000 erhältlich sind, hat die Durchgängigkeit der Stents verbessert und die Rate an Komplikationen, die ein Verschluss mit sich bringt, vermindert (Angeli et al., 2018; Bureau et al., 2017; Bureau et al., 2007; Fagioli et al., 2017).

Eine unerwünschte Nebenwirkung von TIPS stellt ein übermäßiger Shunt des Pfortaderblutes in den systemischen Kreislauf dar. Daraus kann eine HE resultieren. Sie tritt bei 17-46 % der Patient*innen infolge einer TIPS-Anlage auf (Casadaban et al., 2015; Fagioli et al., 2017; Harrod-Kim et al., 2006; Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease, 2014; Ochs et al., 1995; Miraglia et al., 2019; Mollaiyan et al., 2017; Pieper et al., 2015; Srinivasa et al., 2018).

1.1.4 TIPS als Erstlinientherapie bei RA

Ein, als Folge von Leberzirrhose auftretender, RA birgt ein hohes Risiko zur Ausbildung einer SBP und/oder eines HRS und besitzt eine 1-Jahres-Mortalität von 20-50 % (Bureau et al., 2017; Harrod-Kim et al., 2006).

Als Therapie für den RA bei Patient*innen mit Leberzirrhose ist die Anlage von TIPS gegenüber einer großlumigen Parazentese mit intravenöser Albuminverabreichung zu bevorzugen (Bureau et al., 2017; Fagioli et al., 2017; Gerbes et al., o. J.).

Der TIPS entlastet das portovenöse System, indem es den portalvenösen Blutfluss von der Leber wegleitet und somit der portalen Hypertension, als pathologischen Ursprung von Aszites, entgegenwirkt. Daher kann die TIPS-Anlage als eine effektive Therapie des RA angesehen werden (Harrod-Kim et al., 2006; Ochs et al., 1995).

1.1.5 Portosystemischer Druckgradient

Ein PSPG unter 12 mmHg nach einer TIPS-Implantation wirkt sich günstig bezüglich der Komplikationen der portalen Hypertension aus. Jedoch weist ein PSPG unter 10 mmHg ein höheres Risiko zur Entwicklung einer HE auf (Silva-Junior et al., 2017).

Besonders bei Patient*innen mit einem RA geht ein PSPG unter 8 mmHg mit mehr Komplikationen einher (Harrod-Kim et al., 2006).

Folglich ist die individuelle Einstellung des PSPG von besonderer Bedeutung für die Prognose der Patient*innen.

1.1.6 Stentdurchmesser von TIPS

Der optimale Stentdurchmesser wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Trebicka et al., 2019). Es gilt, den PSPG so weit zu senken, dass die Komplikationen der portalen Hypertension reduziert werden, gleichzeitig jedoch exzessives Shunting vermieden wird, um das Risiko der Entwicklung einer HE zu minimieren (Miraglia et al., 2019; Mollaiyan et al., 2017; Pieper et al., 2017; Pieper et al., 2015; Srinivasa et al., 2018). Eine italienische Konsensus-Konferenz kam demnach zu der Empfehlung, TIPS mit 10 mm Durchmesser unterdilatiert anzuwenden und bei unzureichendem klinischem Ansprechen den Durchmesser schrittweise zu weiten (Fagiuoli et al., 2017).

1.1.7 Viatorr® Controlled Expansion Stents

Die Nitinollegierung der ersten Generation der VIATORR® TIPS (VTS), bestehend aus Titan und Nickel, neigt dazu, sich trotz zirrhotischen Lebergewebes seinem Nominaldurchmesser hinzugeben. Folglich haben Studien gezeigt, dass die Unterdilataion von TIPS nur in einem unbestimmten Zeitraum von Wochen bis Monate bestand und die dementsprechende Wirksamkeit zeigte (Miraglia et al., 2019; Mollaiyan et al., 2017; Pieper et al., 2015; Pieper et al., 2017; Trebicka et al., 2019).

Um einen stabilen TIPS-Durchmesser zu gewährleisten, wurden die sogenannten VIATORR® Controlled Expansion (VCX) Stents entwickelt. Dieser 10 mm Stent vermeidet die passive Expansion durch eine zusätzliche Beschichtung und kann somit anhaltend auf 8 oder 9 mm unterdilatiert werden, ohne sich passiv zu expandieren (Miraglia et al., 2019; Mollaiyan et al., 2017; Srinivasa et al., 2018).

1.1.8 Fragestellung der Arbeit

Ein Vergleich der klinischen Wirksamkeit von unterdilatierten VCX-Stents zu VTS der ersten Generation wurde bisher noch nicht durchgeführt. Daher konzipierten wir eine Fall-Kontroll-Studie, um die Auswirkungen von unterdilatierten VCX-Stents im Vergleich zu unterdilatierten

VTS hinsichtlich des Überlebens von Patient*innen mit dekompensierter Leberzirrhose zu untersuchen (Praktiknjo et al., 2021a; Praktiknjo et al., 2021b).

Ich beschäftigte mich insbesondere mit der Datenerhebung und Auswertung von Patient*innen mit RA als TIPS-Indikation.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studienpopulation und -design

Von Mai 2016 bis August 2017 wurden prospektiv volljährige Patient*innen mit dekompensierter Leberzirrhose zur Implantation eines auf 8 mm unterdilatierten 10 mm VCX-Stents in die Studie eingeschlossen. Die Patient*innen wurden daraufhin retrospektiv mit Patient*innen aus der prospektiven Non-invasive Evaluation Program for TIPS and follow Up Network (NEPTUN) Kohorte, registriert unter ClinicalTrials.gov (NCT04393519), in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ätiologie der Leberzirrhose, Indikation für die TIPS-Implantation, vorausgegangene Episoden an HE und Median des Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score aufeinander abgestimmt. Die Vergleichspatient*innen der NEPTUN-Kohorte erhielten einen auf 8 mm unterdilatierten 10 mm VTS in der Zeit von 2013 bis 2016. Zusätzlich wurde eine Gruppe von Patient*innen mit auf 10 mm völdilatierten VTS und VCX-Stents aus der NEPTUN-Kohorte mit eingeschlossen. Das Ethikkomitee der Universität Bonn akzeptierte die Studie (029/13). Eine Einverständniserklärung an der Studie und deren Prozeduren, im Sinne der Helsinki Deklaration teilzunehmen, liegt für alle Patient*innen vor. Die Studie ist registriert bei ClinicalTrials.gov (NCT03083925).

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation wurde eine Subgruppenanalyse aus dem vorliegenden Patient*innenkollektiv vorgenommen. Bei dieser Subgruppe handelte es sich um 72 Patient*innen bei denen ein RA als TIPS-Indikation vorlag und die mittels auf 8 mm unterdilatiertem Stent versorgt wurden (Tab.1).

Der primäre Endpunkt der Studie war das 1-Jahres-Überleben. Der sekundäre Endpunkt war Rehospitalisierung aufgrund von HE (gemessen durch West-Haven Kriterien).

1.2.2 Implantation des TIPS und die Messung des portosystemischen Druckgradienten

Alle TIPS wurden nach gängiger Praxis implantiert (Praktiknjo et al., 2018; Rössle, 2013; Trebicka et al., 2019; Trebicka et al., 2011). Alle Patient*innen erhielten einen VTS oder VCX-Stent, mit einem nominalen Durchmesser von 10 mm. Die entsprechende Dilatation wurde gemäß den Vorgaben des Herstellers mittels Ballonkatheter durchgeführt. Für die Unterdilataion wurde ein nicht konformer Ballon (8 x 40 mm Mustang; Boston Scientific, Galway, Irland) genutzt mit Inflation bis zu einem Druck von 10 Bar (BasixCOMPAK, Merit Medical Systems, Inc, South Jordan, UT, USA). Als Bedarfsanalgesie bei TIPS-Implantation und bei hämodynamischen Messungen wurde Pethidin verwendet. Es wurde keine Sedierung, mechanische Ventilation oder vasoaktiven Medikamente genutzt.

Vor und nach der TIPS-Implantation wurden der portovenöse und zentralvenöse Druck durch ein Transducer System und Mehrkanalmonitor gemessen, um den PSPG zu bestimmen. Bei der TIPS-Implantation aufgrund von RA war es das Ziel, den PSPG um 50 % zu senken. Wenn der Ziel-PSPG bei einer Unterdilataion auf 8 mm nicht erreicht werden konnte, wurde der Durchmesser erweitert. Eine weitere Messung des PSPG erfolgte sieben Tage nach TIPS-Implantation in einer Subpopulation von Patient*innen mit VCX-Stent.

1.2.3 Stentdurchmesser

Der Stentdurchmesser aller Patient*innen der unterdilatierten VCX-Gruppe und 30 Patient*innen der VTS-Gruppe wurde anhand von Bildgebung mittels Computertomographie (CT), die im klinischen Verlauf entweder zum hepatozellulären Karzinom-Screening oder aufgrund von klinischen Ereignissen gemacht wurden, bestimmt. Der TIPS-Durchmesser wurde an zehn Punkten entlang der Stents inklusive des portovenösen und hepatovenösen Eingangs bestimmt. Der Ausgangsdurchmesser wurde bei Implantation während der Ballondilatation bestimmt.

1.2.4 Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken wurden für jede Variable in Bezug auf die Stichprobe durchgeführt. Um die Signifikanzen zwischen den Gruppen zu berechnen, wurden nicht parametrische Verfahren verwendet. Außerdem wurden sie für gepaarte Stichproben, also für zwei

Stichproben derselben Patient*innen, genutzt. In unserem Fall wurde der Datensatz der gleichen Patient*innen vor der TIPS-Anlage mit den Daten nach der Prozedur verglichen. Die Ereigniszeitanalyse bzw. Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan Meier Kurven durchgeführt und durch den Log-Rank-Test miteinander verglichen. Die Analyse der Dekompensation wurde unter Verwendung der Fine-and-Gray Methode durchgeführt, wobei Tod und Lebertransplantation als konkurrierendes Risiko auftraten. Um gewisse Risikofaktoren zu identifizieren, wurden univariable und multivariable Regressionen durchgeführt und analysiert. Die multivariable Analyse inkludierte alle p-Werte kleiner 0,05. Um die kontinuierlichen Variablen zu repräsentieren, wurde deren Median genutzt. Kategoriale Variablen wurden entweder als absolute oder relative Häufigkeit präsentiert. Jede Datenanalyse und -auswertung erfolgte durch SPSS (Version 24, IBM, Armonk, NY, USA).

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Allgemeine Charakteristika der Patient*innen

Insgesamt wurden 72 Patient*innen mit RA als TIPS-Indikation untersucht, darunter 36 Patient*innen mit 10 mm VTS unterdilatiert auf 8 mm und 36 Patient*innen mit 10 mm VCX unterdilatiert auf 8 mm (Tab. 1).

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation betrug 59 Jahre (23-81). Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war Alkoholkonsum (n=58/72, 81 %).

Der Median des MELD-Scores lag bei 11 (6-22) und der Median des Child-Pugh-Scores betrug 9 (5-12).

Tab. 1: Generelle Charakteristika der Studienpopulation

Generelle Charakteristika der Patient*innen	VCX unterdilatiert	VTS unterdilatiert	gesamt	p-Wert
Alter (in Jahren)	58,5 (29-81)	58 (23-75)	59 (23-81)	0,816
Geschlecht (m/w)	19/17 (53/47 %)	19/17 (53/47 %)	38/34 (53/ 47 %)	1
Ätiologie der Zirrhose (Alkohol/Virus/Anderes)	29/2/5 (81/5/14 %)	29/2/5 (81/5/14 %)	58/4/10 (81/5/14 %)	1
Hepatische Enzephalopathie	15 (40 %)	15 (40 %)	30 (40 %)	1
Varizenblutung	14 (33 %)	10 (29 %)	24 (32 %)	0,836
MELD Score vor TIPS	11 (6-22)	10 (6-22)	11 (6-22)	0,537
Child-Pugh Score vor TIPS	8 (5-11)	9 (5-12)	9 (5-12)	0,304
Natrium (mmol/L) vor TIPS	138 (125-146)	138,5 (117-146)	138 (117-146)	0,776
Kreatinin (mg/dl) vor TIPS	1,1 (0,6-3,0)	1,2 (0,6-4,2)	1,2 (0,6-6,7)	0,891
Bilirubin (mg/dl) vor TIPS	1,2 (0,6-9,3)	1 (0,4-6,7)	1,3 (0,4-9,3)	0,602
Albumin (g/L) vor TIPS	31 (3-48)	31 (4-46)	31 (3-48)	0,966
INR vor TIPS	1,2 (0,9-1,6)	1,2 (0,9-2,4)	1,2 (0,9-2,4)	0,514
Thrombozyten (G/l) vor TIPS	126 (16-377)	122 (25-527)	125 (16-527)	0,756
zentraler Venendruck vor TIPS	5 (-2-21)	6 (-2-15)	5 (-2-21)	0,774
zentraler Venendruck nach TIPS	9 (0-23)	11 (2-22)	9 (0-23)	0,313
PSPG vor TIPS	18,5 (12-34)	19 (12-34)	19 (12-34)	0,667
PSPG nach TIPS	8 (4-16)	8 (2-20)	8 (2-20)	0,55

Abkürzungen: INR, International Normalized Ratio; m, männlich; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PSPG, Portosystemischer Druckgradient; TIPS, Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt; VCX, VIATORR® controlled expansion; VTS, VIATORR® TIPS; w, weiblich

1.3.2 Überleben nach TIPS

In der unterdilatierten VCX-Stent Gruppe starben drei von 36 Patient*innen (8 %) innerhalb eines Jahres, während in der unterdilatierten VTS-Gruppe sieben von 36 Patient*innen (19

%) starben (Tab. 2). Die 1-Jahres-Überlebensrate war signifikant höher in der VCX-Stent Gruppe gegenüber der VTS-Gruppe (Abb. 1 A). Es wurde nach Log-Rank ein p-Wert von 0,038 ermittelt.

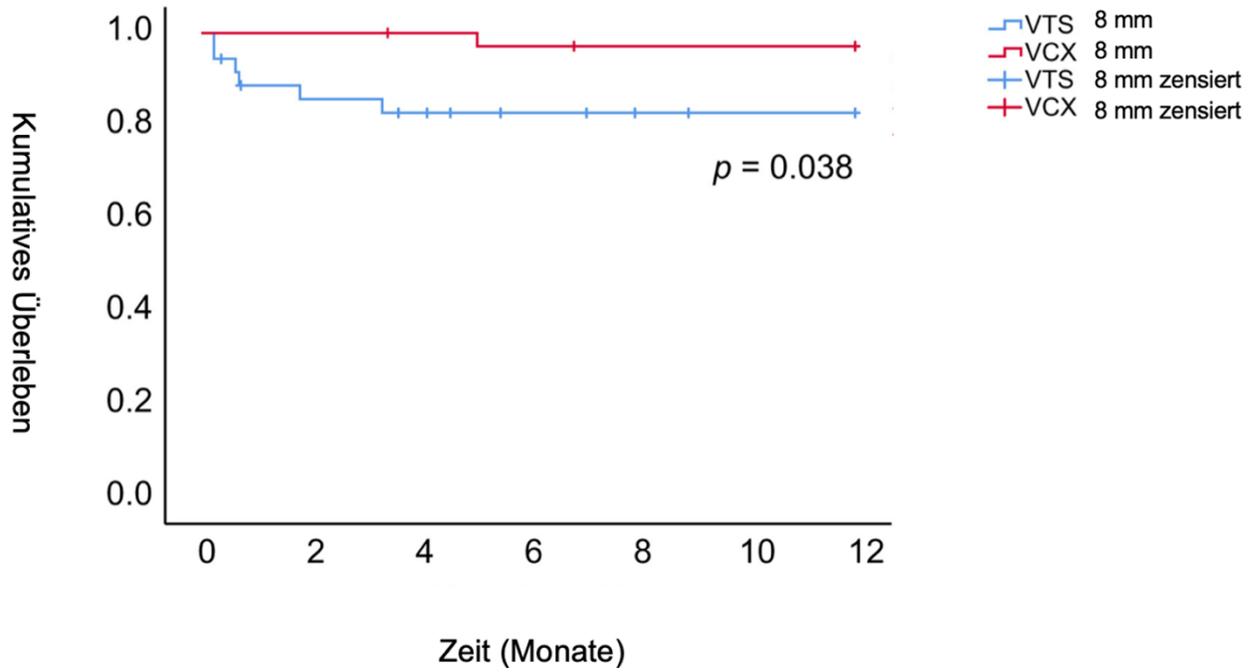
1.3.3. Dekompensation nach TIPS

Innerhalb eines Jahres kam es bei insgesamt 23 von 72 (32 %) Patient*innen mindestens einmal wegen einer Episode von HE zur Rehospitalisierung. Darunter waren es signifikant weniger Patient*innen mit unterdilatiertem VCX-Stent, acht, als Patient*innen mit unterdilatiertem VTS, 15 (Tab 2.). Es ergab sich ein p-Wert berechnet nach Log-Rank von 0,003 (Abb 1 B).

Insgesamt kam es bei 13 von 72 Patient*innen innerhalb eines Jahres aufgrund von Aszites zur Rehospitalisierung. Davon hatten vier Patient*innen einen unterdilatierten VCX-Stent und neun Patient*innen einen unterdilatierten VTS. Drei von 36 (8 %) Patient*innen mit unterdilatiertem VCX-Stent benötigten mindestens einmal eine großvolumige Parazentese während es bei Patient*innen mit unterdilatiertem VTS neun von 36 (25 %) waren (Tab 2).

A

1-Jahres-Überleben

**B**

Rehospitalisierung wegen HE

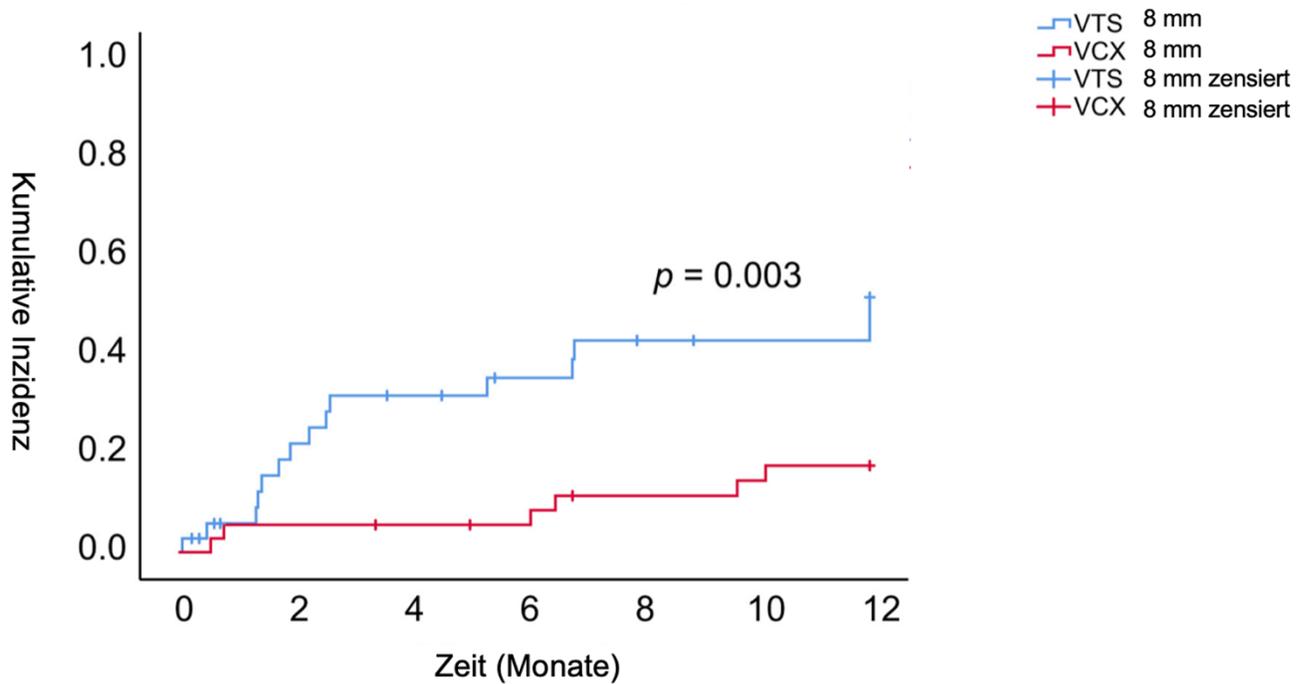


Abb. 1: Kaplan Meier Überlebenskurve für die 1-Jahres-Mortalität in einer Untergruppe von Patient*innen mit RA als TIPS-Indikation (A). Kumulative Inzidenz für die Rehospitalisierung wegen HE in einer Untergruppe von Patient*innen mit RA als TIPS-Indikation (B). VTS (blau) versus VCX (rot) 10 mm Stents unterdilatiert auf 8 mm. p-Wert nach Log-Rank. Abkürzungen: HE, Hepatische Enzephalopathie; RA, refraktärer Aszites; TIPS, Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt; VTS, VIATORR® TIPS; VCX, VIATORR® controlled expansion.

Tab 2.: Ergebnisse in den Studienpopulationen nach TIPS-Implantation

Ergebnisse	VCX unterdilatiert	VTS unterdilatiert	gesamt
Overte HE 1 Jahr nach TIPS	9 (25 %)	15 (42 %)	24 (33 %)
Anzahl Wiederaufnahme wegen HE 1 Jahr nach TIPS			
1	6 (17 %)	9 (25 %)	15 (21 %)
2	2 (5 %)	6 (17 %)	8 (11 %)
Aszites 1 Jahr nach TIPS	10 (27 %)	14 (39 %)	24 (33 %)
Anzahl Wiederaufnahme wegen Aszites 1 Jahr nach TIPS			
1	4 (11 %)	6 (17 %)	10 (13 %)
2	0 (0 %)	3 (8 %)	3 (4 %)
Anzahl Parazentesen 1 Jahr nach TIPS			
1	3 (8 %)	6 (17 %)	9 (13 %)
2	0 (0 %)	3 (8 %)	1 (3 %)
Tod 1 Jahr nach TIPS	3 (8 %)	7 (19 %)	10 (14 %)

Abkürzungen: 0, nie; 1, einmalig; 2, mehrfach; HE, Hepatische Enzephalopathie; TIPS, Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt; VCX, VIATORR® controlled expansion; VTS, VIATORR® TIPS

1.4 Diskussion

Die vorgestellte Subgruppenanalyse weist darauf hin, dass der Gebrauch eines 10 mm VCX-Stents, unterdilatiert auf 8 mm, bei Patient*innen mit RA als TIPS-Indikation eine verbesserte 1-Jahres-Überlebensrate und eine geringere Hospitalisierungsrate in Bezug auf HE aufweist verglichen mit den Patient*innen mit unterdilatiertem VTS (Praktiknjo et al., 2021b).

Es ist davon auszugehen, dass diese vorteilhaften Ergebnisse auf der Vermeidung von passiver Expansion der VCX-Stents beruhen (Miraglia et al., 2019; Mollaiyan et al., 2017; Praktijnjo et al., 2021a; Srinivasa et al., 2018).

Mansour et. al (2021) hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass kein Vorteil in der Nutzung von unterdilatierten VCX-Stents bei RA-Patient*innen im Vergleich zu der Nutzung von unterdilatierten VTS besteht. Deren retrospektiv erhobene Daten suggerierten, dass die Nutzung beider Stents gleichermaßen ineffektiv sei in Bezug auf die Behandlung eines RA (53-64 %) und mit einer hohen Rate von HE Grad 3 oder 4 (47-57 %) sowie einer hohen Mortalität (61 %) einhergehe (Mansour et al., 2021; Praktijnjo et al., 2021b).

Um die kontroversen Ergebnisse von Mansour et al. (2021) nachzuvollziehen, folgt ein Vergleich der beiden Studien.

In unserer Studie wurden die Patient*inneneigenschaften der unterdilatierten VCX-Stent Gruppe und der unterdilatierten VTS-Gruppe aufeinander abgestimmt in Bezug auf Geschlecht, Alter, Ätiologie der Leberzirrhose, Indikation für TIPS, vorausgegangene Episoden an HE und MELD-Score. Bei Mansour et al. (2021) wurden die Eigenschaften der Patient*innengruppen zwar als ähnlich beschrieben, eine genaue Abstimmung der Charakteristika wurde dem Leser jedoch nicht bereitgestellt. Dies erschwert einen validen Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Patient*innengruppen.

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) Guidelines für dekompenzierte Leberzirrhose empfehlen das Einsetzen von TIPS bei einer sorgfältig getroffenen Auswahl an Patient*innen mit RA in einem frühen Stadium der Erkrankung. Bei Patient*innen mit fortgeschritteneren Stadien der Zirrhose kann eine TIPS-Implantation sogar schädlich sein und sollte wenn, vornehmlich als Überbrückungstherapie bis zur geplanten Lebertransplantation verwendet werden (Angeli et al., 2018; Praktijnjo et al., 2021b).

In unserer Studie lag der Median des MELD-Scores bei elf. Bei Mansour et al. (2021) wurden dem Leser der Median des MELD-Scores nicht bereitgestellt. Es lassen sich daher weder Schlüsse über den Fortschritt der dekompenzierten Leberzirrhose noch über eine mögliche Verwendung von TIPS als Überbrückungstherapie bis zu einer Lebertransplantation ziehen. In unserer Studie lag die Population der unterdilatierten VCX-Stent Patient*innengruppe und der unterdilatierten VTS-Patient*innengruppe jeweils bei 36. Bei Mansour et al. (2021) wurde

der Durchmesser bei zwölf von 32 Patient*innen der unterdilatierten VCX-Patient*innengruppe auf 10 mm dilatiert, sodass die eigentliche Probengröße nur bei 20 lag. Die Ausdehnung wird von den Autoren nicht begründet. Es werden jedoch von der unterdilatierten VTS-Probandengruppe nur fünf Patient*innen im Verlauf auf 10 mm dilatiert. Diese Ergebnisse bekräftigen uns in unserer Annahme, dass sich unterdilatierte VTS ihrem nominalen Durchmesser hingeben, während VCX-Stents vor passiver Expansion geschützt zu sein scheinen.

Das Studiendesign von Mansour et al. (2021) war retrospektiv. Unser Studiendesign der VCX-Stent-Kohorte und der NEPTUN-Kohorte waren prospektiv, mit einem kontrollierten, retrospektiven Abgleich der Kohorten.

Unsere Studie weist gewisse Limitationen auf. Es ist eine monozentrische Studie ohne Randomisierung. Trotz prospektiver Kohorten wurde der Vergleich retrospektiv vorgenommen, weshalb möglicherweise nicht alle Störeinflüsse herausgefiltert werden konnten.

Aus dem Vergleich zwischen den unterschiedlichen Ergebnissen von Mansour et al. (2021) und unseren Ergebnissen lässt sich schließen, dass der TIPS-Durchmesser nur ein Parameter ist, der das Patient*innenoutcome nach TIPS-Behandlung mitbestimmt. Ein entscheidender Faktor ist die sorgfältige Selektion der Patient*innen, welche vor TIPS-Implantation getroffen werden sollte, um mögliche Risiken wie post-TIPS-HE zu minimieren. Dies deckt sich mit Expertenmeinungen, die die Berücksichtigung eigenständiger Risikofaktoren von Patient*innen für eine post-TIPS-HE, wie beispielsweise hohes Alter, hoher Child-Pugh- und MELD-Score, Hypotension, hohes Kreatinin und niedriges Natrium sowie niedrige Serum Albumin Werte bei der Auswahl der Patient*innen für eine TIPS-Implantation empfehlen (Angeli et al., 2018; Fagiuoli et al., 2017).

1.5 Zusammenfassung

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) dient zur Behandlung portaler Hypertonie und dessen Folgen bei dekompensierter Leberzirrhose. Es wird eine Unterdilataion von 10 mm Stents empfohlen, um ein exzessives Shunting zu vermeiden. Gleichzeitig bleibt so die Möglichkeit erhalten, den TIPS-Durchmesser bei unzureichender

Minimierung der Komplikationen aufgrund der portalen Hypertonie zu weiten. Die Nitinollegierung von VIATORR® TIPS (VTS) neigt dazu, sich passiv zu expandieren. Bei den neuartigen VIATORR® controlled expansion Stents (VCX-Stents) wird eine passive Expansion nach Implantation verhindert, sodass eine konstante Unterdilataion von TIPS gewährleistet werden kann. Die vorgestellte Arbeit vergleicht die Auswirkung von unterdilatierten VCX-Stents mit unterdilatierten VTS. Insgesamt wurden 72 Patient*innen mit refraktärem Aszites (RA) als TIPS-Indikation untersucht, darunter 36 Patient*innen mit 10 mm VTS unterdilatiert auf 8 mm und 36 Patient*innen mit 10 mm VCX unterdilatiert auf 8 mm. Primärer Endpunkt war das 1-Jahres-Überleben. Sekundärer Endpunkt war die Rehospitalisierung aufgrund von Hepatischer Enzephalopathie (HE). Es ergab sich eine signifikant höhere 1-Jahres-Überlebensrate in der VCX-Stent Patient*innengruppe sowie eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate aufgrund von HE in der VCX-Patient*innengruppe.

Eine Studie von Mansour et al (2021) kam zu widersprüchlichen Ergebnissen. Hier konnte kein Vorteil in der Nutzung von unterdilatierten VCX-Stents bei Patient*innen mit RA im Vergleich zu der Nutzung von unterdilatierten VTS nachgewiesen werden. Der Vergleich der beiden Studien suggeriert, dass die Selektion der Patient*innen zur TIPS-Implantation der entscheidende Faktor bezüglich der Risikosenkung nach TIPS-Implantation ist. Der TIPS-Durchmesser ist folglich nur ein Parameter, der das Patient*innenoutcome nach TIPS-Behandlung mitbestimmt.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460.

Bureau C, Pagan JCG, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007; 27: 742–747.

Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157–163.

Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, Lakhoo J, Grant CW, Ray CE, et al. Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1059–1066.

Faggioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 121–137.

Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Z Für Gastroenterol* 2019; 57: 611–680.

Harrod-Kim P, Saad W, Waldman D. Predictors of Early Mortality after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for the Treatment of Refractory Ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1605–1610.

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642–659.

Mansour S, Lemmers A, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. The clinical advantage of fixed 8-mm diameter VCX stents over underdilated VTS stents is not established in refractory ascites. *JHEP Rep* 2021; 3: 100319.

Miraglia R, Maruzzelli L, Di Piazza A, Mamone G, Caruso S, Gentile G, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Using the New Gore Viatorr Controlled Expansion Endoprosthesis: Prospective, Single-Center, Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 78–86.

Mollaiyan A, Bettinger D, Rössle M. The underdilation of nitinol stents at TIPS implantation: Solution or illusion? *Eur J Radiol* 2017; 89: 123–128.

Ochs A, Deibert P, Blum HE. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent–Shunt Procedure for Refractory Ascites. *N Engl J Med* 1995; 332

Pieper CC, Jansen C, Meyer C, Nadal J, Lehmann J, Schild HH, et al. Prospective Evaluation of Passive Expansion of Partially Dilated Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts—A Three-Dimensional Sonography Study. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 117–125.

Pieper CC, Sprinkart AM, Nadal J, Hippe V, Meyer C, Schild HH, et al. Postinterventional Passive Expansion of Partially Dilated Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stents. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 388–394.

Praktiknjo M, Abu-Omar J, Chang J, Thomas D, Jansen C, Kupczyk P, et al. Controlled underdilation using novel VIATORR® controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep* 2021a; 3: 100264.

Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, et al. Acute decompensation boosts hepatic collagen type III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018; 2: 211–222.

Praktiknjo M, Witt A, Schepis F, Garcia-Pagan JC, Merli M, Trebicka J. Reply to: “The clinical advantage of fixed 8-mm diameter VCX stents over underdilated VTS stents is not established in refractory ascites”. *JHEP Rep* 2021b; 3: 100349.

Rössle M. TIPS: 25years later. *J Hepatol* 2013; 59: 1081–1093.

Silva-Junior G, Turon F, Baiges A, Cerda E, García-Criado Á, Blasi A, et al. Timing Affects Measurement of Portal Pressure Gradient After Placement of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Patients With Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2017; 152: 1358–1365.

Srinivasa Rajiv N., Srinivasa Ravi N., Chick JFB, Hage A, Saad WA. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Reduction Using the GORE VIATORR Controlled Expansion Endoprosthesis: Hemodynamics of Reducing an Established 10-mm TIPS to 8-mm in Diameter. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 518–521.

Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, Praktiknjo M, Terstiegen S, Meyer C, et al. Smaller-Diameter Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stents Are Associated With Increased Survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2793-2799.e1.

Trebicka J, Krag A, Gansweid S, Appenrodt B, Schiedermaier P, Sauerbruch T, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor-receptor levels in portal and hepatic vein of patients with alcoholic liver cirrhosis receiving elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1218–1225.

2. Veröffentlichung

Letter to the editor



JHEP|Reports



Reply to: “The clinical advantage of fixed 8-mm diameter VCX stents over underdilated VTS stents is not established in refractory ascites”

Patient selection for TIPS stent insertion determines outcome, while its diameter only optimizes the effect

To the Editor:

We appreciate Mansour *et al.*'s interest in our recent prospective case-control study published in *JHEP Reports*.^{1,2} The group presents retrospective and uncontrolled data suggesting that underdilation (to 8 mm) of VIATORR® controlled expansion (VCX) stents are as ineffective as legacy VIATORR® transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) stents (VTS) for the treatment of refractory ascites (53–64% recurrence), with a high rate of hepatic encephalopathy (HE) (47–57%) and mortality (61%).

In order to avoid such results, the EASL Clinical Practice Guidelines on decompensated cirrhosis recommend TIPS earlier in the course of disease for patients with ascites, and not to wait until patients have severe liver dysfunction.³ In these advanced patients, TIPS may also be placed, but as a bridging therapy to liver transplant. This is probably also the case in the cohort presented by Mansour and colleagues, although this is very difficult to appreciate, since the data presented in the letter were

very limited, with even model for end-stage liver disease (MELD) score missing. Yet, it is clear that TIPS should not be used as the last resort, but as an efficient treatment within a window of opportunity in order to reduce morbidity and mortality.⁴

In Mansour's cohort, patients in the VCX stent and VTS group were neither matched nor prospectively studied. Although the characteristics are described as “similar”, distribution of MELD scores, Child-Pugh scores, liver function, age, sex and other risk factors are not provided between the two groups. Strikingly, more than one-third ($n = 12$, 38%) of 32 patients with VCX stents were revised and dilated to full 10 mm diameter, leaving only 20 patients in the 8 mm VCX arm, rendering the sample size of this study absolutely insufficient to draw any conclusions on outcome. The reasons for dilation and whether complications occurred before or after the dilation remain obscure. Of note, only 5 of 46 patients (11%) in the VTS group were revised and dilated to full 10 mm diameter, confirming our assumption that the passive dilation is missing in VCX arm dilated at 8 mm compared to VTS.

Since our study included a cohort with mixed indication (variceal bleeding and refractory ascites), we performed sub-

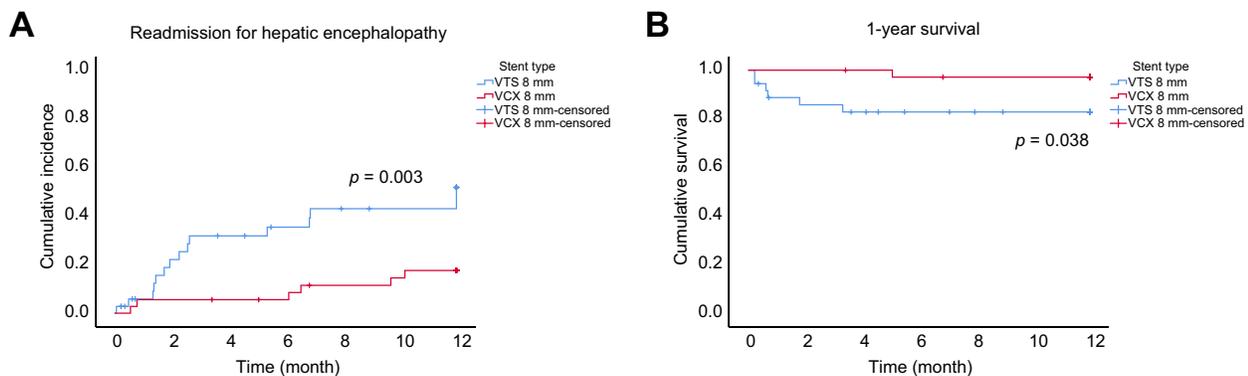


Fig. 1. Cumulative incidence of readmission for HE and survival curve for 1-year mortality. (A) Cumulative incidence of readmission for HE and (B) Kaplan-Meier survival curve for 1-year mortality in subgroup of patients with refractory ascites as indication for TIPS. VTS (blue) vs. VCX (red) nominal 10 mm diameter stents underdilated to 8 mm. p value by log-rank. HE, hepatic encephalopathy; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; VCX, VIATORR® controlled expansion; VTS, VIATORR® TIPS stents.

Keywords: cirrhosis; liver; acute decompensation; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TIPS; hepatic encephalopathy; ascites.

Received 20 July 2021; accepted 29 July 2021; ; available online 8 August 2021



group analysis of our patients with refractory ascites ($n = 72$, VCX and VTS matched for age, sex, etiology of cirrhosis, previous episodes of HE and MELD). Median age was 58 (23–81) years and median MELD was 11. Alcohol-related liver disease was the most



common aetiology (78%). Time to event analysis for readmission for HE as well as Kaplan-Meier survival analysis at 1 year shows significantly improved outcomes in the VCX group (Fig. 1A and B). These results, in particular on HE, seem in line with previous reports comparing nominal 8 and 10 mm diameter TIPS stents.^{5,6}

In conclusion, stent diameter is one parameter in the multi-factorial equation that determines treatment-related outcomes

after TIPS. The letter by Mansour and colleagues is important to demonstrate that specialized care including meticulous patient selection and careful follow-up are necessary in order to achieve excellent results. Better stent-grafts can optimize results, but are no replacement for sound clinical judgement and are certainly not the magic bullet for the treatment of refractory ascites.

Financial support

The authors received no financial support to produce this manuscript.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interests.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

MP, AW: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content, statistical analysis. FS, JCGP, MM: analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content. JT: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content, funding recipient, administrative, technical and material support, study supervision.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100349>.

References

- [1] Mansour S, Lemmers A, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. The clinical advantage of fixed 8-mm diameter VCX stents over underdilated VTS stents is not established in refractory ascites. *JHEP Rep* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100319>. In press.
- [2] Praktiknjo M, Abu-Omar J, Chang J, Thomas D, Jansen C, Kupczyk P, et al. Controlled underdilation using novel VIATORR® controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep Innov Hepatol* 2021;3:100264. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100264>.
- [3] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.

- [4] Trebicka J. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent differentially improve survival in a subset of cirrhotic patients? *Semin Liver Dis* 2018;38:87–96. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627457>.
- [5] Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, Praktiknjo M, Terstegen S, Meyer C, et al. Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.042>.
- [6] Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67:508–516. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.006>.

Michael Praktiknjo^{1,†}
 Antonia Witt^{1,†}
 Filippo Schepis²
 Juan Carlos Garcia-Pagan³
 Manuela Merli⁴
 Jonel Trebicka^{5,6,*}

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany;

²Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy;

³Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, CIBEReHD, IDIBAPS, Barcelona, Spain;

⁴Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy;

⁵Department of Internal Medicine I, J.W.Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany;

⁶European Foundation for Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, Spain

[†]Share first authorship.

* Corresponding author. Address: Department of Internal Medicine I, University of Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany; Tel.: +49 69 6301 4256. E-mail address: Jonel.Trebicka@kgu.de (J. Trebicka).

3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Praktijnjo. Ich möchte mich für seine exzellente Betreuung, sowohl fachlich als auch menschlich, und für sein Vertrauen mir gegenüber bedanken.

Ich danke meiner Familie, die mir diesen Weg ermöglicht hat und mich stets unterstützt hat.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden, die mir jederzeit mit Rat zur Seite standen.